



②1 Aktenzeichen: 196 26 045.0  
②2 Anmeldetag: 28. 6. 96  
④3 Offenlegungstag: 8. 1. 98

DE 196 26 045 A 1

⑦1 Anmelder:  
Klinge Pharma GmbH, 81673 München, DE  
  
⑦4 Vertreter:  
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑦2 Erfinder:  
Lorck, Claudio, 81476 München, DE; Heese,  
Gerd-Ulfert, 81825 München, DE; Jünger, Herbert,  
85221 Dachau, DE; Laicher, Armin, Dr., 81541  
München, DE; Profitlich, Thomas, Dr., 81929  
München, DE; Weiß, Gerd, Dr., 81667 München, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:  
EP 05 67 201 A2

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung sowie Verfahren zur Herstellung derselben

⑤7 Die Erfindung betrifft eine stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche Omeprazol als aktiven Wirkstoff enthält, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus (i) einem Kern, der Omeprazol zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen als Formling umfaßt, (ii) einer auf den Formling aufgetragenen, in Gegenwart von Säure reaktiven Zwischenschicht, bestehend aus einem Schichtmaterial mit Ionenaustauscherkapazität, und (iii) einer magensaftresistenten Schicht zusammengesetzt ist. Außerdem wird ein Verfahren zur Herstellung der stabilen Arzneiform offenbart.

DE 196 26 045 A 1

Die vorliegende Erfindung offenbart eine stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche Omeprazol als aktiven Wirkstoff enthält, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

Aus EP-A1-0 005 129 ist bekannt, daß Omeprazol (5-methoxy-2-(((4-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl)-sulfinyl)-1H-benzimidazol) als ein potenter Inhibitor bei der Sekretion von Magensäure fungiert. Omeprazol hat sich in der Therapie von Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Refluxösophagitis und Zollinger-Ellison-Syndrom bewährt. Dabei kommen parenterale und feste perorale Arzneimittel zur Anwendung.

Omeprazol und dessen Derivate degradieren sehr schnell unter sauren Bedingungen zu unwirksamen Verbindungen, wobei offensichtlich schon der Kontakt des Wirkstoffes in festem Aggregationszustand mit sauren Gruppen (von z. B. Magensaftresistenten Polymeren) zur Degradation führt. Feste perorale Arzneimittel (Tabletten, Pellets, Granulate) von Omeprazol und ähnlichen Wirkstoffen müssen deshalb vollständig gegen Magensaft geschützt werden. In wässriger Lösung hat Omeprazol beispielsweise, bei pH-Werten die unter 4 liegen, eine Halbwertszeit von weniger als 10 Minuten.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß die Resorption von Omeprazol im oberen Duodenum erfolgt, so daß eine möglichst rasche Freisetzung des Wirkstoffes nach Passage des Pylorus angestrebt werden muß.

Zwangsläufig ist daher Omeprazol mit einem Überzug zu versehen, der einerseits im sauren Milieu des Magens unlöslich ist, sich aber andererseits im neutralen bis schwach alkalischen Bereich des Duodenums auflöst. Bekannt ist, die extrem säureempfindliche Wirksubstanz Omeprazol in den Kern einer Kapselformulierung zu legen, auf welcher mehrere Überzugsschichten vorgesehen sind.

Aufgrund der äußerst hohen Empfindlichkeit von Omeprazol, insbesondere gegenüber sauren Bedingungen, ist es notwendig, Arzneimittelformulierungen mit einer entsprechenden Schutzschicht zu versehen. Dabei wird häufig Eudragit benutzt. Eudragit ist ein Copolymer aus Methacrylsäuren und Methacrylsäureester in verschiedenen Verhältnissen und stellt in saurem Milieu, wie z. B. im Magen, eine weitgehend undurchlässige Schutzschicht dar, da die Hydroxylgruppen protoniert vorliegen. Im basischen Milieu, wie z. B. im Darmbereich, deprotonieren die Säuregruppen; damit erhält das Polymer negative Ladung und löst sich im wässrigen Milieu auf, wobei der Wirkstoff freigesetzt wird. Eudragit kann jedoch nicht direkt auf den Omeprazol-Kern aufgebracht werden, da die Carboxylgruppen im Laufe der Zeit das Omeprazol zerstören.

Für den Schutz fester peroraler Arzneimittel des Omeprazols vor Magensaft einerseits und zur Erzielung einer schnellen Freisetzung im oberen Duodenum andererseits eignen sich Überzüge mit magensaftresistenten Polymeren, die aus oben genannten Gründen durch eine inerte Isolierschicht vom Omeprazol-haltigen Kern getrennt werden. Darüber hinaus hat es sich als sinnvoll erwiesen, den Omeprazol-haltigen Kern durch Zusatz einer alkalisch reagierenden Substanz zu stabilisieren.

#### Stand der Technik

DE 12 04 363 beschreibt eine Arzneiform bestehend aus drei unterschiedlichen Schichten. Die erste Schicht ist im Magen löslich, im Darm aber unlöslich. Die zweite Schutzschicht ist wasserlöslich (unabhängig vom pH-Wert) und die dritte (äußere) Schutzschicht ist ein magensaftresistenter Überzug. Dieses Verfahren kann jedoch im Fall von Omeprazol nicht verwendet werden, weil die Dosierungsform nur langsam im Darm aufgelöst wird. Eine schnelle Auflösung im Darm ist jedoch im vorliegenden Fall erstrebenswert.

Auch EP-0 247 983 offenbart ein pharmazeutisches Mittel zur oralen Verabreichung, das Omeprazol als wirksamen Bestandteil umfaßt und gegen Verfärbung stabil ist. Das Kernmaterial enthält Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung oder einem alkalischen Omeprazol-Salz, gegebenenfalls zusammen mit einer alkalisch reagierenden Hilfsstoff. Um das Kernmaterial liegen eine oder mehrere inert reagierende Basisüberzugsschichten. Diese Zwischenschichten, die zwischen dem alkalisch reagierenden Kern und einer äußeren Schicht, die einen magensaftresistenten Überzug darstellt, liegen, umfassen wasserlösliche oder darin rasch zerfallende Tablettenträgermittel oder polymere, wasserlösliche, filmbildende Substanzgemische, die gegebenenfalls pH-puffernde, alkalische Verbindungen enthalten.

EP-0 519 144 beschreibt Omeprazol-Pellets bestehend aus einem inerten Pelletkern, der mit dem mikronisierten Wirkstoff beschichtet ist und anschließend mit einer magensaftresistenten Schicht überzogen wird. Zur Beschichtung des Kerns mit Omeprazol werden folgende Hilfsstoffe, dispergiert in Wasser, eingesetzt: Hydroxymethylcellulose, wasserfreie Lactose, L-Hydroxypropylcellulose, Natriumlaurylsulfat, Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat. Als magensaftresistenter Überzug wird HPMCP verwendet. Bei dieser Vorgehensweise ist eine mögliche Reaktion des Omeprazol mit dem Polymer nicht ausgeschlossen.

EP-0 496 437 umfaßt Pelletkerne bzw. Tabletten, die Omeprazol oder ein Alkalisalz von Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung (Puffer) enthalten und mit einer Schicht wasserlöslicher, filmbildender Hilfsstoffe, die bevorzugt alkalisch reagieren (Puffer), sowie mit einem magensaftresistenten Endfilm überzogen sind.

EP-0 239 200 verwendet basische Magnesiumsalze und/oder basische Calciumsalze zur Stabilisierung von Benzimidazol-Derivaten.

Aus dem Vorstehenden ist leicht ersichtlich, daß zahlreiche Bemühungen unternommen wurden, um möglichst geeignete Omeprazol-Arzneiformen zur Verfügung zu stellen. Dies bedeutet, Arzneiformen, die die Verfärbung des Wirkstoffes verhindern, den chemischen Abbau von Omeprazol weitgehend reduzieren, die Degradation des Wirkstoffes im sauren Magensaft unterbinden, aber gleichzeitig im alkalischen Milieu Wirkstoff möglichst rasch freigeben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine zur oralen Verabreichung geeignete Arzneiform, welche Omeprazol als aktiven Wirkstoff enthält, und welche bei ausgedehnter Lagerung und unter chemisch-physikali-

scher Belastung eine ausgezeichnete Stabilität besitzt, zur Verfügung zu stellen. Insbesondere soll mit der erfindungsgemäßen Arzneiform das Eindringen von saurem Magensaft an Sprüngen, Rissen, Kanten oder jeglichen anderen Imperfektionen der Überzugsschicht in die Kernschicht vermieden und dadurch ein Abbau von Omeprazol verhindert werden.

Insbesondere soll mit der erfindungsgemäßen Arzneiform eine sehr hohe Arzneimittelsicherheit gewährleistet werden. Diese hohe Arzneimittelsicherheit soll vor allem auch dann gegeben sein, wenn sich im Verlauf des Herstellungsverfahrens der Arzneiform sowie bei der Handhabung derselben bzw. deren Verpackungsform durch den Patienten Belastungen ergeben.

Gleichzeitig ist es aber auch erforderlich, daß sich die Arzneiform nach Passage durch den Magen im Dünndarm leicht auflöst, so daß hier der Wirkstoff gut resorbiert werden kann. Im weiteren soll der Arzneiaufbau das Auftreten von Verfärbungen des Wirkstoffes verhindern.

Die vorstehende Aufgabe wird gemäß der Erfindung durch eine stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung gelöst, welche aus (i) einem Kern, der Omeprazol zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen als Formling umfaßt, (ii) einer auf den Formling aufgetragenen, in Gegenwart von Säure reaktiven Zwischenschicht, bestehend aus einem Schichtmaterial mit Ionenaustauscherkapazität, und (iii) einer magensaftresistenten Schicht zusammengesetzt ist.

Im weiteren wird gemäß der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend genannten Arzneiform bereitgestellt.

Der Kern der erfindungsgemäßen Arzneiform umfaßt den Wirkstoff Omeprazol oder ein Alkalisalz desselben.

Der Wirkstoff liegt bevorzugt zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen als Kern vor. Als Hilfsstoffe eignen sich insbesondere Füllstoffe, wie Mannit, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose und wasserfreie Lactose.

Im weiteren umfaßt der Kern auch ein Netzmittel, wobei geeignete Netzmittel insbesondere Natriumlaurylsulfat, Sorbitanfettsäureester, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester darstellen.

Der Kern der erfindungsgemäßen Arzneiform liegt in Form eines Formlings vor. Bevorzugte Formlinge sind kleine Kügelchen, kleine Tabletten, Mikrotabletten oder Granulat.

Die Formlinge sind mit einer Zwischenschicht überzogen. Diese Zwischenschicht weist bevorzugt eine Schichtdicke von etwa 5 bis 30 µm auf. Sie bildet sowohl eine mechanische als auch chemische Barriere zum Kern hin. Dabei ist es nicht erforderlich, daß diese Zwischenschicht besonders dick ist, es genügt vielmehr, daß sie in Form eines intakten Filmes vorliegt. Gewichtsmäßig beträgt das Polymer der Zwischenschicht nur etwa 3 bis 5% des Kerngewichtes.

Die Zwischenschicht stellt eine in Gegenwart von Säure reaktive Schicht dar. Bevorzugt besitzt diese reaktive Schicht Ionenaustauscherkapazität. Dies bedeutet, daß wenn saurer Magensaft an Rissen, Spalten, Kanten oder anderen Imperfektionen die äußere Schicht der erfindungsgemäßen Arzneiform durchdringt, die Zwischenschicht in der Lage ist, aufgrund ihrer Ionenaustauscherkapazität die eindringenden Protonen abzufangen. Bei geeigneter Wahl des Zwischenschichtmaterials ist es dabei möglich, daß sich die Zwischenschicht teilweise zu einer magensaftresistenten Barriere umwandelt. Praktische Versuche haben gezeigt, daß sich bei Kontakt der Zwischenschicht und Säure eine gallertartige Substanz ausbildet, welche nicht nur Protonen abfängt, sondern auch eine flexible mechanische Barriere darstellt, die das weitere Eindringen von Feuchtigkeit bzw. saurem Medium verhindert.

Die Zwischenschicht besteht aus einem Material mit Ionenaustauscherkapazität, bevorzugt aus einer magensaftresistenten Substanz bzw. einem entsprechenden Substanzengemisch, das durch Zugabe von Alkali aktiviert wurde. Bei dieser Behandlung werden die Protonen der magensaftresistenten Substanz bis zum Neutralpunkt (ca. pH 7) durch Alkaliionen ersetzt. Wenn die derart aktivierte Substanz dann als Zwischenschicht fungiert und mit dem sauren Magensaft in Kontakt kommt, erfolgt erneut ein Ionenaustausch der Alkaliionen gegen die Protonen der Magensäure.

Als bevorzugte Substanzen für die Zwischenschicht eignen sich Eudragit L100-55, Eudragit L, Hydroxypropylmethyl-cellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat. Das vorstehend genannte Material wird vor der Anwendung als Zwischenschicht, also vor dem Aufsprühen desselben zwingend, mit Alkali neutralisiert. Insbesondere eignet sich Natriumhydroxid zur Neutralisierung.

Die Zwischenschicht umfaßt ein Weichmachermaterial. Bevorzugt eignen sich hierfür Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, acetylierte Monoglyceride, Propylenglykol, Polyethylenglykole.

Die überzogenen Formlinge, d. h. der Kern und die Zwischenschicht, werden dann zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiform mit einer Außenschicht überzogen. Diese Außenschicht stellt eine magensaftresistente Schicht dar. Als Materialien eignen sich hierfür wäßrige Polymerdispersionen, wie Polymethacrylate, z. B. Eudragit® L100-55 (Röhm Pharma), und Coating CE 5142 (BASF). Außerdem können zur Bildung der magensaftresistenten Schicht auch Polymere verwendet werden, die in organischen Lösungsmitteln löslich sind, sowie Latex-Suspensionen dieser Polymere. Als geeignete Stoffe sind z. B. zu nennen Phthalate (Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethyl-cellulosephthalat). Außerdem kann die Außenschicht der erfindungsgemäßen Arzneiform Antihafmittel, Dispergierungsmittel, Pigmente und Farbstoffe enthalten. Als geeignetes Antihafmittel ist Talk zu nennen.

Die Dicke der Außenschicht bzw. magensaftresistenten Schicht gemäß der erfindungsgemäßen Arzneiform beträgt 20 bis 60 µm. Gewichtsmäßig entspricht die Außenschicht der erfindungsgemäßen Arzneiform zu etwa 10 bis 50% dem Kerngewicht.

Die vorliegende Erfindung umfaßt im weiteren ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche Omeprazol als aktiven Wirkstoff enthält.

Der Aufbau der erfindungsgemäßen Arzneiform ist schematisch in Fig. 1 wiedergegeben.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Omeprazol und Hilfsstoffe, wie Mannit, Hydroxypropyl-

cellulose und Natriumlaurylsulfat zusammen mit einem geeigneten Lösungsmittel angetrocknet, granuliert und zu den gewünschten Formlingen (z. B. Pellets, Granulat, Tabletten) nach dem Fachmann bekannten üblicher Verfahren verarbeitet. Die Formlinge werden anschließend mit einer wäßrigen Dispersion, bestehend aus einer magensaftresistenten Substanz, wie Poly(Ethylacrylat, Methylacrylsäure) sowie Antihafmittel und/oder Weichmacher, wie Talcum und Triethylcitrat, welche mit Alkalilauge auf einen pH-Wert von 7 eingestellt wurde, z. B. in einem Wirbelschichtapparat unter Bildung der Ionenaustauscher-Zwischenschicht befilmt. Im Anschluß daran erfolgt eine Befilmung mit einer magensaftresistenten Substanz (z. B. Eudragit L100-55), Talcum und einem Weichmacher (wie z. B. Triethylcitrat) zur Bildung der Außenschicht der erfindungsgemäßen Arzneiform.

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Arzneiform gegenüber Omeprazol-haltigen Arzneiformen des Standes der Technik bestehen insbesondere darin, daß an Imperfektionen der Außenschicht, an denen saurer Magensaft in die Kernschicht vorzudringen vermag, die Zwischenschicht die Protonen nicht nur abfängt, sondern darüber hinaus die neutralisierte Substanz in eine magensaftresistente Substanz zurückverwandelt wird, die sich praktisch als eine gallertartige Schicht ausbildet. Diese gallertartige Schicht vermag es im weiteren, das Eindringen von Feuchtigkeit und Säure in den Kern der Arzneiform zu verhindern. Für den Fall, daß kein Magensaft eindringt, bleibt diese Zwischenschicht löslich.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne diese dadurch zu beschränken.

#### Beispiele zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiform

##### Beispiel 1

##### Arzneiform A

Kern:	
Omeprazol	210,00 g
Mannit	781,60 g
Hydroxypropylcellulose	3,30 g
Natriumlaurylsulfat	5,00 g
Zwischenschicht:	
Eudragit L 100-55 mit	
NaOH auf pH 7,0 neutralisiert	50,00 g
Triethylcitrat	5,00 g
Magensaftresistente (Außen-)Schicht:	
Eudragit L 500-55	300,00 g
Triethylcitrat	30,00 g
Talk mikronisiert	150,00 g

##### Beispiel 2

##### Arzneiform B

Kern:	
Omeprazol	210,00 g
Mannit	781,60 g
Hydroxypropylcellulose	3,30 g
Natriumlaurylsulfat	5,00 g
Zwischenschicht:	
Eudragit L 100-55 mit	
NaOH auf pH 7,0 neutralisiert	50,00 g
Triethylcitrat	5,00 g
Talkum	15,00 g
Magensaftresistente (Außen-)Schicht:	
Eudragit L 100-55	400,00 g
Triethylcitrat	40,00 g
Talk mikronisiert	200,00 g

##### In vitro Versuche zur Stabilität der erfindungsgemäßen Arzneiform

##### 1. Chemische Stabilität

Es ist bekannt, daß Omeprazol bei längerer Lagerung an Wirksamkeit verliert, was auf einen Abbau der Wirksubstanz zurückzuführen ist. Durch Aufbringen geeigneter Schutzschichten kann dieser chemische Abbau von Omeprazol auf ein Minimum reduziert werden. Mit Hilfe beschleunigter Stabilitätsversuche, die bei erhöhter Temperatur und erhöhter relativer Feuchte durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, daß die erfindungsgemäße Arzneiform unter den gegebenen Bedingungen weniger als 5% ihrer Wirksamkeit verliert. Die in

Tabelle 1 wiedergegebenen Versuche wurden bei 25°C/60% r.F., 30°C/60% r.F. und 40°C/75% r.F. über 12 Wochen durchgeführt. Die Arzneiformen wurden zuvor in das vorgesehene Packmittel abgefüllt. Gleichzeitig mit der erfindungsgemäßen Arzneiform wurde ein im Handel erhältliches Produkt auf seine Stabilität getestet. Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß bei der erfindungsgemäßen Arzneiform keine signifikante Gehaltsabnahme vom Ausgangswert festzustellen war.

5

Tabelle 1

Arzneiform		12 Wochen		
Charge				
	25°C/60% r.F.	30°C/60% r.F.	40°C/75% r.F.	
	% vom Ausgangswert*	% vom Ausgangswert*	% vom Ausgangswert*	
Charge A gem. der Erfindung	98,9	97,9	97,8	
Charge B gemäss der Erfindung	99,1	97,8	95,3	
Charge C gemäss der Erfindung	100,5	103,3	98.0	
Produkt gemäss Stand d. Technik	93,3	98,0	97.5	

10

15

20

25

\* Mittelwert von 3 Einzelanalysen

## 2. Bestimmung der Magensaftresistenz

30

Zur Bestimmung der Magensaftresistenz wurden Proben der erfindungsgemäßen Arzneiform gemäß Beispiel 1 und 2 sowie ein im Handel erhältliches Präparat einem in vitro Test unterzogen. Dabei wurde die jeweilige Probe, die sich in einem Basket befand, bei pH 1,2 und einer Temperatur von 37°C sowie 100 UpM des Basket in dem sauren Medium belassen und anschließend die Probe auf den verbleibenden Wirkstoffgehalt analysiert. Die dabei erhaltenen Werte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Sämtliche Werte zeigen, daß sich unter den gewählten Bedingungen kein signifikanter Abbau zum Ausgangswert ergibt.

35

Tabelle 2

Arzneiform	
Charge	% restlicher Wirkstoffgehalt
Charge A gemäss der Erfindung	98,4
Charge B gemäss der Erfindung	98,9
Charge C gemäss der Erfindung	96,0
Charge D gemäss der Erfindung	94,1
Produkt gemäss Stand der Technik	95,2

40

45

50

## 3. In vitro Untersuchungen zur Wirkstoff-Freisetzung

55

Für die folgenden Versuche wurde ebenfalls eine erfindungsgemäße Arzneiform gemäß Beispiel 1 und 2 untersucht. Die jeweilige Probe, die sich in einem Basket befand, wurde 120 Minuten lang bei 37°C einem Medium (1000 ml) von pH 1,2 ausgesetzt.

60

Nach der vorstehend genannten Verweilzeit in saurem Medium wurde dieses durch ein alkalisches Medium (pH 6,8, phosphatgepuffert) ersetzt, und die Probe jeweils für einen Zeitraum von 5, 10, 15, 20, 30, 60 Minuten darin belassen. Nach den genannten Zeitintervallen wurden Analysen zum freigesetzten Wirkstoff durchgeführt.

Die Bestimmung der in vitro Wirkstoff-Freisetzung erfolgte an Proben, die keiner Vorbehandlung (Fig. 3), einer zwölfwöchigen Vorbehandlung bei 25°C/60% r.F. (Fig. 4), bei 30°C/60% r.F. (Fig. 5) und 40°C/75% r.F. (Fig. 6) unterzogen worden waren. Die Arzneimitteln wurden zuvor in das vorgesehene Packmittel abgefüllt. Die erhaltenen Werte sind für die jeweiligen erfindungsgemäßen Chargen in den Fig. 2 bis 5 dargestellt, und zeigen, daß über den Lagerzeitraum die Freisetzung stabil ist.

65

1. Stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche Omeprazol als aktiven Wirkstoff enthält, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus

- (i) einem Kern, der Omeprazol zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen als Formling umfaßt,
- (ii) einer auf den Formling aufgetragenen, in Gegenwart von Säure reaktiven Zwischenschicht, bestehend aus einem Schichtmaterial mit Ionenaustauscherkapazität, und
- (iii) einer magensaftresistenten Schicht zusammengesetzt ist.

2. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Omeprazol als Alkalisalz vorliegt.

3. Arzneiform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Kern-Hilfsstoffe Mannit, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose und/oder wasserfreie Lactose vorliegen.

4. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern im weiteren ein Netzmittel umfaßt.

5. Arzneiform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Netzmittel Natriumlaurylsulfat, Sorbitanfettsäureester, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester vorliegen.

6. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Formlinge in Form kleiner Kügelchen, kleiner Tabletten, Mikrotabletten oder als Granulat vorliegen.

7. Arzneiform nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht mit Ionenaustauscherkapazität eine mit Alkali neutralisierte magensaftresistente Substanz umfaßt.

8. Arzneiform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht ein mit Alkali neutralisiertes Eudragit L100-55, Eudragit L, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder Celluloseacetatphthalat umfaßt.

9. Arzneiform nach Anspruch 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht im weiteren einen Weichmacher umfaßt.

10. Arzneiform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, acetylierte Monoglyceride, Propylglykol, Polyethylenglykole vorliegen.

11. Arzneiform gemäß Anspruch 1 und 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht in angelöstem Zustand einen pH-Wert von ca. 7 aufweist.

12. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht eine Dicke von 5 bis 30 µm besitzt.

13. Arzneiform gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Schicht aus Eudragit L100-55, Eudragit L, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder Celluloseacetatphthalat besteht.

14. Arzneiform gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Schicht ein Antihafmittel, Dispergierungsmittel, Pigmente oder Farbstoffe umfaßt.

15. Arzneiform gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß als Antihafmittel Talk vorliegt.

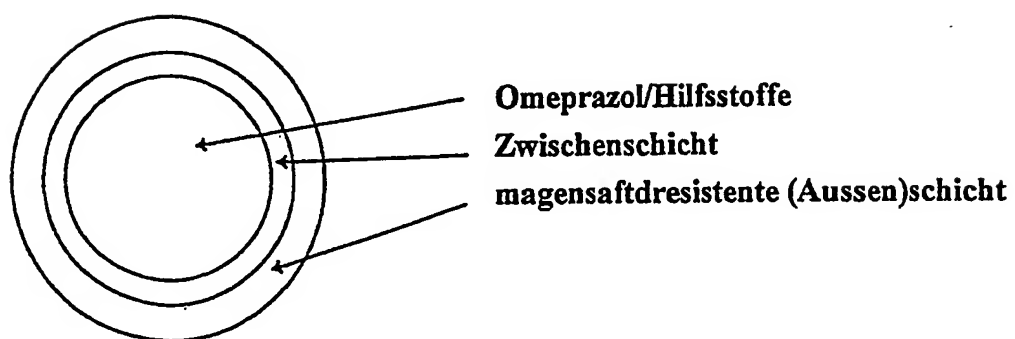
16. Arzneiform gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Schicht eine Schichtdicke von 20 bis 60 µm aufweist.

17. Verfahren zur Herstellung einer stabilen Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche Omeprazol als aktiven Wirkstoff enthält, dadurch gekennzeichnet, daß man

- (i) als Kern einen Formling bildet, welcher Omeprazol zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen umfaßt,
- (ii) auf die Formlinge eine in Gegenwart von Säure reaktive Zwischenschicht aufbringt, welche aus einem Schichtmaterial mit Ionenaustauscherkapazität besteht, und
- (iii) die überzogenen Formlinge mit einer magensaftresistenten Schicht befilmt.

Hierzu 5 Seite(n) Zeichnungen

### **Schematischer Schichtaufbau gemäss der Erfindung**



**Fig. 1**

# Freisetzung Omeprazol-Pellets

120 Minuten pH 1,2 - 60 Minuten pH 6,8

Ausgangswerte:

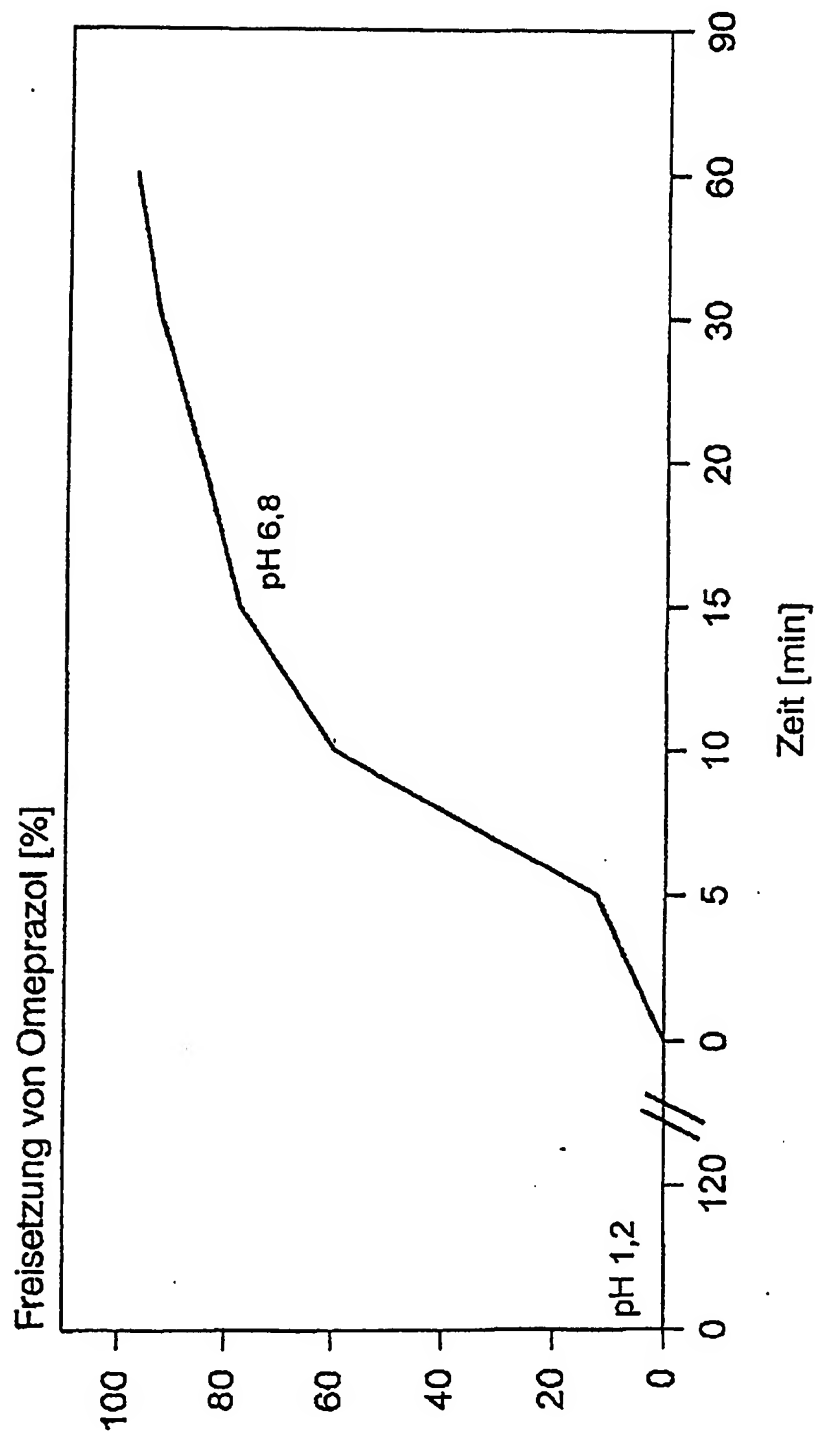


Fig. 2



# Freisetzung Omeprazol-Pellets

120 Minuten pH 1,2 - 60 Minuten pH 6,8

nach 12-wöchiger Lagerung bei 25°C/60% r.F.

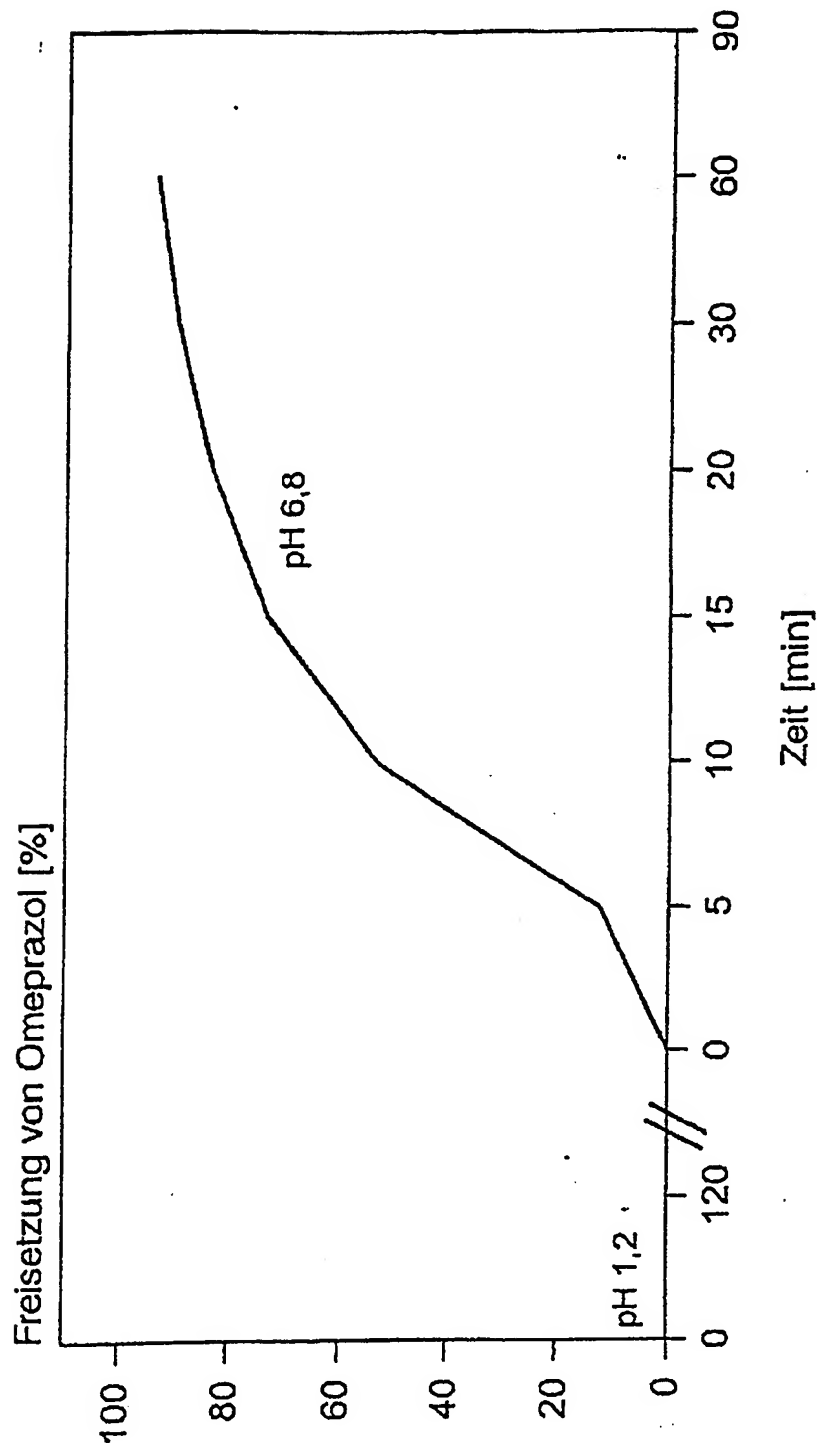


Fig. 3

# Freisetzung Omeprazol-Pellets

120 Minuten pH 1,2 - 60 Minuten pH 6,8

nach 12-wöchiger Lagerung bei 30°C/60% r.F.

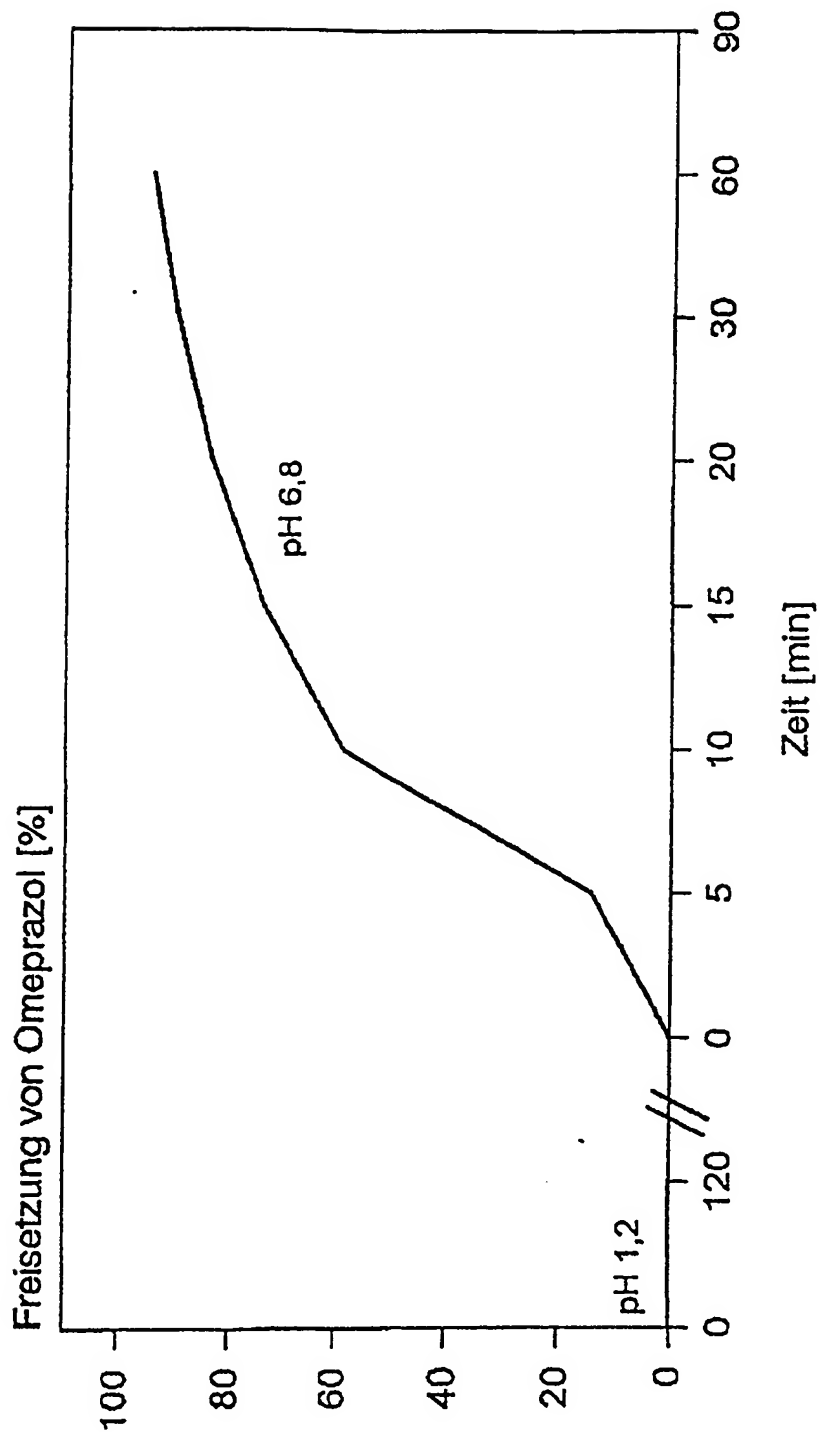


Fig. 4

# Freisetzung Omeprazol-Pellets

120 Minuten pH 1,2 - 60 Minuten pH 6,8

nach 12-wöchiger Lagerung bei 40°C/60% r.F.

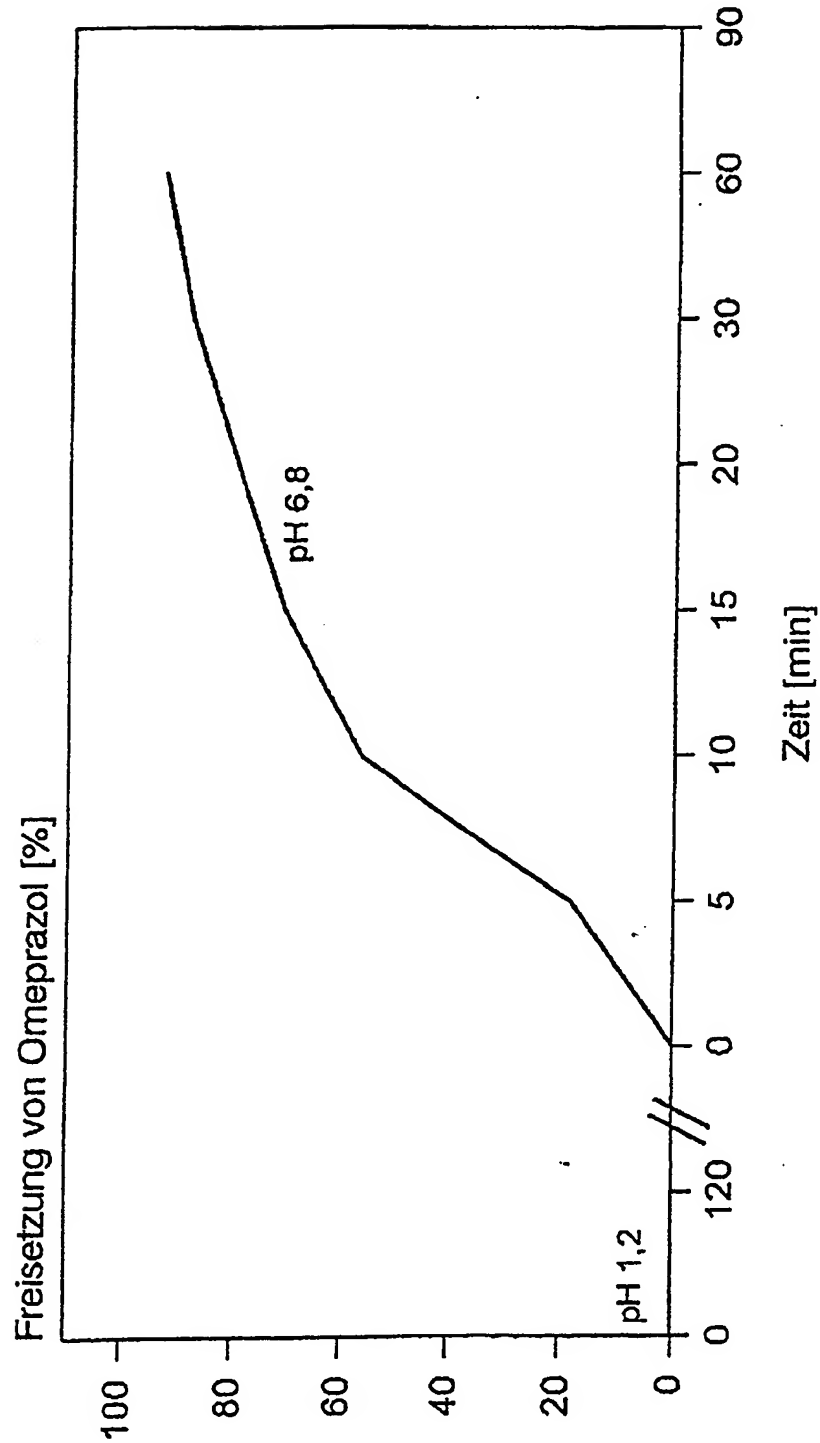


Fig. 5